

## Bifosfonati e osteonecrosi dei mascellari

**Walter D'Apolito**

Medico di medicina generale  
Vallo Scalo (SA), AIMEF

**Gabriella D'Apolito**

Studentessa VI anno  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

*Fenomeno molto controverso ed estremamente raro, l'osteonecrosi della mandibola insorta a seguito di un evento traumatico, quale un'estrazione dentaria o un decubito protesico, si manifesta principalmente in corso di trattamento con bifosfonati per neoplasie con metastasi ossee osteolitiche. In pazienti con concomitanti fattori di rischio è fondamentale un esame odontoiatrico prima di iniziare il trattamento, così come confermato dalla pratica clinica*

**A** partire dalla seconda metà del 2003 sono comparse nel mondo scientifico numerose segnalazioni di osteonecrosi dei mascellari insorte in pazienti trattati con bifosfonati.

Si tratta di una necrosi a carattere progressivo della mandibola o della mascella, con esposizione ossea più o meno ampia attraverso deiscenze mucose che non si chiudono, insorta a seguito di un evento traumatico, quale un'estrazione dentaria o un decubito protesico, che tende col tempo a peggiorare con manifestazioni suppurative (trisma, parestesie e fistole cutanee); il paziente avverte dolore e conseguente difficoltà nell'alimentazione, nell'igiene orale, alitosi e disagio psicologico. La manifestazione patologica è simile all'osteonecrosi dei mascellari che può manifestarsi come complicanza della radioterapia nel trattamento dei tumori del capo e del collo; inoltre ricorda una patologia osservata agli inizi del Novecento in soggetti che venivano a contatto con il fosforo bianco per motivi di lavoro (cosiddetta malattia dei fiammiferai).

Tuttavia, se l'aspetto macroscopico e radiografico della lesione è simile all'osteonecrosi associata a radioterapia, dal punto di vista anatomo-patologico vi sono differenze sostanziali: infatti, a differenza della necrosi da radioterapia, nella forma associata ai bifosfonati vi è una notevole infiltrazione di cellule infiammatorie e numerose colonie batteriche appartenenti soprattutto

al genere *Actinobacillus actinomycetemcomitans*; nell'insieme il quadro è più simile a una osteomielite. Nel 75% dei casi è interessata la mandibola, probabilmente perché tale osso ha un'irrorazione arteriosa terminale.

A tutt'oggi non esiste in letteratura un trattamento efficace definitivo quando l'osteonecrosi è ormai in atto, né esistono precise linee guida per il suo trattamento, dunque è fondamentale la prevenzione della sua insorgenza.

### Farmacologia dei bifosfonati

I bifosfonati sono molecole di sintesi, strutturalmente analoghi al pirofosfato inorganico, sostanza presente nei liquidi biologici, che svolge un ruolo fondamentale nella regolazione dei processi di mineralizzazione ossea inibendo la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite. La rapida degradazione del pirofosfato inorganico, tramite le pirofosfatasi organiche, non ne ha permesso l'impiego terapeutico. Ecco perché l'attenzione dei ricercatori si è rivolta verso i bifosfonati, composti con struttura molto simile al pirofosfato (un atomo di carbonio al posto dell'atomo di ossigeno centrale), ma caratterizzati dal vantaggio di essere molto stabili in vivo.

I bifosfonati furono sintetizzati per la prima volta negli anni '60; si distinguono in bifosfonati di I generazione, utilizzati inizialmente per inibire le calcificazioni ectopiche e successivamente come farmaci anti-

riassorbitivi; bifosfonati di II generazione con preminente azione inibente il riassorbimento; quelli di III generazione (aminobifosfonati).

Il meccanismo antiassorbitivo dei bifosfonati, anche se non del tutto chiarito, può essere così riassunto: premesso che il turnover osseo è caratterizzato da fasi di riassorbimento e apposizione ossea che si alternano a fasi di quiescenza, durante la fase riassorbitiva, l'osteoclasta acidifica la matrice ossea, causando la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite e quindi la liberazione del bifosfonato, che si era tenacemente legato ai cristalli stessi. A questo punto i bifosfonati come l'etidronato e il clodronato, incorporati nell'osteoclaste come analoghi non idrolizzabili dell'ATP, provocano un deficit funzionale dell'osteoclasta stesso, provocandone la morte immediata.

Per quel che riguarda invece gli aminobifosfonati, essi intervengono sulla via del mevalonato, bloccando l'enzima coinvolto nella conversione del mevalonato in geranilgeranilpirofosfato: il risultato è per gli osteoclasti l'impossibilità di formare vescicole, a livello della membrana basale, fondamentali per il riassorbimento osseo. Nel tempo l'effetto finale è l'apoptosi dell'osteoclasta. Viene in questo modo impedito il fisiologico turnover osseo con conseguenti microdanni strutturali che compromettono la neoangiogenesi e riducono il livello dei fattori di crescita essenziali per la guarigione delle ferite.

## ■ Discussione

Va subito segnalato che la maggior parte dei casi segnalati di osteonecrosi dei mascellari sono riferiti a soggetti in trattamento per neoplasie con metastasi ossee osteolitiche. I bifosfonati utilizzati per tali pazienti sono gli aminobifosfonati più potenti, in particolare il pamidronato e il zoledronato, entrambi usati per via endovenosa: c'è da considerare, inoltre, che tali farmaci sono usati in associazione a chemioterapici, cortisonici e talidomide.

La potenza antiassorbitiva dei bifosfonati è la risultante di due fondamentali caratteristiche del bifosfonato, quali la capacità di inibire il ciclo del mevalonato e quindi indurre il blocco dell'attività osteoclastica, e l'affinità per l'idrossiapatite.

Data l'alta affinità per l'idrossiapatite, i bifosfonati si accumulano nelle aree sottoposte ad attivo rimodellamento, cioè quelle a intenso turnover osseo come sono le metastasi ossee; per altro anche la mandibola e il mascellare sono esempi di tessuto osseo ad alto turnover e in particolar modo i processi alveolari delle suddette ossa, per il continuo e intenso stress meccanico a cui sono sottoposti durante la masticazione: ciò potrebbe spiegare l'esclusiva localizzazione dell'osteonecrosi a carico dei mascellari in corso di terapia con bifosfonati.

A seguito della descrizione di casi clinici di osteonecrosi dei mascellari, le schede tecniche del pamidronato e dello zoledronato sono state aggiornate nel 2004 e contengono precauzioni circa tale complicanza; inoltre, a partire da settembre 2006, nelle schede tecniche dei bifosfonati utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi (compreso l'ibandronato, ultimo aminobifosfonato autorizzato) è stata segnalata la possibile insorgenza di osteonecrosi dei mascellari in soggetti sottoposti a procedure odontoiatriche. Nelle stesse schede tecniche si precisa di considerare un preventivo esame odontoiatrico prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati

in pazienti con concomitanti fattori di rischio (cancro, chemioterapia, radioterapia, cortisonici, scarsa igiene orale).

È stato stimato che l'incidenza dell'osteonecrosi da bifosfonati arriva al 10% nei pazienti in terapia per metastasi ossee, mentre con l'uso dei bifosfonati orali per l'osteoporosi sia di circa 0.7-1 casi per 100.000 persone/anno; emerge, quindi, con evidenza che l'osteonecrosi nei soggetti con osteoporosi è un evento estremamente raro.

La conseguenza di tutto ciò è che per l'odontoiatra è indispensabile conoscere l'assunzione (attuale, precedente o prevista) di bifosfonati da parte dei pazienti prima di procedere a qualsiasi intervento invasivo; per il medico prescrittore dei bifosfonati, soprattutto zoledronato e pamidronato, è obbligatorio informare il paziente stesso e ottenere il consenso alla terapia prescritta; informazione che deve comprendere l'indicazione al paziente di terapie alternative (quando ovviamente ve ne sono) ma ugualmente efficaci, e segnalare anche le possibili, anche se rare, complicanze, come ribadito dalla Corte di Cassazione sez. Penale 4 con sentenza n. 1025 del 17/1/2007. Infatti la facoltà di curare del medico è fondata in ogni caso sulla esistenza del preliminare valido consenso da parte della persona assistita.

Per quel che riguarda il pamidronato e lo zoledronato, bifosfonati maggiormente implicati nell'osteonecrosi dei mascellari, essendo farmaci di esclusivo uso ospedaliero, è dovere del medico ospedaliero informare il paziente.

Il medico di famiglia è invece prescrittore diretto o indotto di bifosfonati in caso di osteoporosi; è quindi suo dovere informare il paziente dell'utilità della terapia con bifosfonati, ma anche delle terapie alternative ugualmente efficaci (ranelato di stronzio, raloxifene, teriparatide, ormone paratiroideo) e delle possibili complicanze.

Sarebbe utile al riguardo che il medico di famiglia verifici le condizioni del cavo orale del paziente e

comportarsi di conseguenza:

- in pazienti con edentulia totale e che non utilizzano presidi protesici, la terapia con bifosfonati è scervra dalla possibile complicanza di osteonecrosi dei mascellari;
- in pazienti con edentulia totale portatori di protesi, in caso di terapia con bifosfonati, vanno consigliate verifiche odontoiatriche periodiche;
- in pazienti con dentatura completa o con edentulia parziale e soprattutto quelli con scarsa igiene orale, prima di iniziare il trattamento con bifosfonati è utile un controllo odontoiatrico per la segnalazione ed eventuale trattamento di problematiche urgenti.

Molto più semplicemente, in base alla bassa incidenza stimata di osteonecrosi dei mascellari (0.7-1 caso per 100.000/anno) in corso di terapia per l'osteoporosi con bifosfonato orali, sembra ragionevole consigliare, come peraltro dovrebbe fare la popolazione generale, un'adeguata attenzione all'igiene orale e il ricorso a cure odontoiatriche quando è necessario.

## ■ Esperienza personale

Durante la mia attività come GPwSI (General Practitioner with Special Interests) in campo odontostomatologico ho trattato, con estrazioni dentarie, sei pazienti che erano e sono in trattamento con bifosfonati, tutti guariti senza alcuna complicanza post-estrattiva.

■ Paziente di 74 anni in trattamento prima con alendronato e in seguito con ibandronato da circa due anni per osteoporosi postmenopausale. È stata sottoposta ad estrazione dentaria con guarigione della ferita senza alcuna complicanza.

■ Paziente di 71 anni in trattamento prima con risedronato e poi con ibandronato da circa tre anni per osteoporosi postmenopausale. È stata sottoposta a tre estrazioni dentarie con guarigione delle ferite senza alcuna complicanza (figura 1).

■ Paziente di 49 anni in trattamento con alendronato da circa due anni per ipogonadismo postchirurgico.

gico per testicoli ritenuti, sottoposto a due estrazioni dentarie con guarigione delle ferite senza complicanze.

■ Paziente di 33 anni in trattamento cortisonico da circa 5 anni per epatite cronica autoimmune; assumeva da due anni alendronato per l'osteoporosi secondaria alla terapia cortisonica. È stata sottoposta ad estrazione dentaria con guarigione della ferita senza alcuna complicanza (figura 2).

■ Paziente di 68 anni in trattamento con risedronato per osteoporosi postmenopausale da circa 2 anni e sottoposta a due estrazioni dentarie senza alcuna complicanza.

■ Paziente di 74 anni in trattamento con risedronato da circa 5 anni per

osteoporosi postmenopausale e sottoposta a tre estrazioni dentarie senza alcuna complicanza.

Prima dell'intervento i sei pazienti sono stati informati del pericolo dell'osteonecrosi come possibile, anche se rara, complicanza di un'estrazione dentaria, ma tutti hanno accettato, dopo avere firmato il consenso informato, di sottoporsi all'estrazione.

### Conclusioni

I bifosfonati sono farmaci ampiamente utilizzati in tutto il mondo da milioni di pazienti in campo oncologico, in caso di pazienti affetti da mieloma multiplo o da metastasi ossee secondarie a tumori del seno

o della prostata, e per il trattamento dell'osteoporosi. Nuove evidenze sperimentali stanno emergendo su un possibile utilizzo dei bifosfonati (soprattutto clodronato) sia nella cura dell'osteoartrosi sia utilizzati localmente nella chirurgia ortopedica e maxillo-facciale, come stimolanti l'espressione genica delle proteine morfogenetiche ossee.

A causa delle segnalazioni comparse in letteratura - prevalentemente su riviste di odontoiatria e chirurgia maxillo-facciale - sull'osteonecrosi dei mascellari, si è creata una forte sensibilizzazione verso questo raro ma severo evento avverso associato alla terapia con bifosfonati. Tuttavia, per i soggetti trattati per osteoporosi con bifosfonati orali, vi sono più incertezze che evidenze.

Per questa grave complicanza è fondamentale la prevenzione e ciò si può ottenere con l'indispensabile e fattiva collaborazione interdisciplinare tra medici di famiglia, specialisti oncologi, ematologi ed odontoiatri.

Figura 1

### Paziente di 71 anni in trattamento con bifosfonati



Quadro clinico prima dell'estrazione dentaria



Assenza di complicanze post-intervento

Figura 2

### Paziente di 33 anni in trattamento con bifosfonati



Quadro clinico prima dell'estrazione dentaria



Assenza di complicanze post-intervento

### BIBLIOGRAFIA

- Appendino P, Basano L, Chiarelli A et al. Osteonecrosi dei mascellari associata all'assunzione di bifosfonati. *Rivista Italiana di Stomatologia* 2006; 3: pag. 8-14.
- Bertoldo F, Dalle Carbonare L, Pancheri S et al. L'osteonecrosi della mandibola associata alla terapia con bifosfonati. *Bifosfonati* 2007; vol VIII, n 2.
- Bianchi F, Volpi R, Testori T et al. Utilizzo dei bifosfonati in odontostomatologia: revisione della letteratura. *Italian Oral Surgery* 2006; 4: 13-18.
- Feola T. Responsabilità legale del medico di medicina generale. Minerva Medica, Torino 1999.
- Giovannelli C. Doveri e obblighi del medico: linee guida. Mediprint, Roma 1999.
- Sardella A, Denarosi F, Lodi G. Osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati. *Dental Clinics* 2007; 1: 21-25.
- Tonti L. Nuove prospettive sull'utilizzo dei bifosfonati. *M.D. Medicinae Doctor* 2007; 25: 36-37.
- Vescovi P, Merigo E, Manfredi M et al. Osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati: uso della biostimolazione laser. *Dental Cadmos* 2006; 7: 75-90.
- Vescovi P, Merigo E, Manfredi M et al. Terapia medica e soft laser nelle osteonecrosi da bifosfonati. *Dental Tribune* 2006; 10: 6-7.
- Zagaglia V, Nori A, Vacirca R, Stazi F. Osteonecrosi dei mascellari associata all'uso dei bifosfonati. *Rivista Italiana di Stomatologia* 2007; 3: 10-21.